

IMMUNOTHERAPIE ANTI-CANCER

Dr Ameni Jerbi

Dr Sawsen Feki

Dr Hatem Masmoudi

I. Introduction

L'explosion des connaissances fondamentales sur l'immunité anti-tumorale a permis l'émergence de plusieurs approches d'immunothérapie anti-cancer. Ces différentes approches peuvent agir sur la tumeur par un mécanisme global ou spécifique de la tumeur. Elles peuvent aussi agir sur le système immunitaire par stimulation active en intervenant d'une façon spécifique de l'antigène tumoral (vaccination) ou non spécifique (BCG, administration de cytokines) ou de façon passive avec des molécules ou cellules de substitution du système immunitaire (anticorps monoclonaux, transfert adoptif de cellules).

II. Thérapeutiques agissant par Stimulation du système immunitaire

Cette approche thérapeutique vise à renforcer la réponse immunitaire anti-tumorale chez les sujets cancéreux de façon active ou passive :

-Injection de produits toxiques d'origine bactérienne (BCG, muramyl-dipeptide)

Ex: instillation locale de BCG dans les cancers de la vessie.

-Administration de certaines cytokines (IFN α , IL-2 à forte dose, IFN γ et TNF α ...)

-Immunsation active spécifique des antigènes tumoraux (ou vaccin anti tumoral) en utilisant :

- des extraits tumoraux ou de cellules tumorales irradiées pour activer le système immunitaire, ou
- des peptides spécifiques : Ex : Ag MAGE-1 chez des patients HLA-A1 porteur d'un mélanome.

-Vaccins thérapeutiques à base de cellules dendritiques activées en présence d'un Ag tumoral : utilisés dans les cancers de la prostate métastatiques résistants au traitement hormonal) (le sipuleucel-T).

III. Thérapeutiques agissant sur les signaux tumoraux spécifiques

Ces thérapeutiques immunomodulatrices anti-tumorales sont les plus utilisées ces dernières années (certaines sont en cours de validation). Elles peuvent être sous forme d'anticorps (Ac) monoclonaux ou de transfert de cellules.

1. Les anticorps monoclonaux (voir cours immunothérapie-immunomodulation : application au traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires) :

Les Ac monoclonaux ont une spécificité de reconnaissance de l'antigène (Ag) extrêmement élevée. En pratique oncologique, plusieurs types d'Ac monoclonaux peuvent être utilisés afin de bloquer des protéines spécifiques à la surface des cellules cancéreuses ou des cellules du microenvironnement tumoral :

-Pour freiner les interactions cellulaires et limiter ainsi la croissance tumorale, sous réserve que le patient présente bien la protéine ciblée au sein de sa tumeur.

Ex : anti CD-20 dans les lymphomes B ; anti HER2 ("Human Epidermal Growth Factor Receptor-2") dans les cancers du sein...

-Pour détruire les cellules tumorales en particulier par le couplage d'un composé cytotoxique à un Ac monoclonal reconnaissant la tumeur (figure 1).

Cette stratégie permet d'installer un radioélément au cœur de la tumeur. Le rayonnement émis par le radioélément va détruire, non seulement les cellules tumorales portant l'Ag reconnu par l'Ac, mais aussi les cellules adjacentes, ce qui pose parfois des problèmes de toxicité.

-Pour le ciblage simultané d'un antigène tumoral et de la molécule CD3 pour permettre le recrutement et l'activation de lymphocytes T cytotoxiques (Ac bispécifiques), Ex : le Blinatumomab (anti-CD19-CD3) est indiqué chez les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique de type B (figure 2).

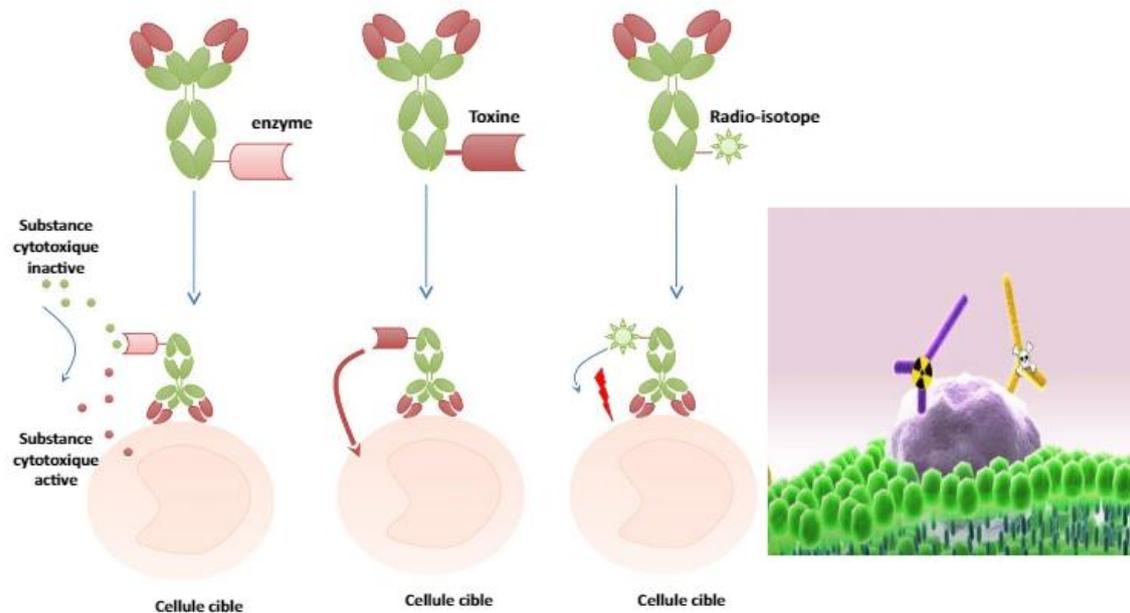


Fig 1: Conjugaison des Ac mono-clonaux avec des substances cytotoxiques.

-Pour agir sur des signaux d'inhibition immunitaire : il s'agit d'une nouvelle approche en pleine expansion ; la découverte des molécules de co-inhibition dites "immune check points" (Ex : CTLA4 pour "cytotoxic T lymphocyte associated protein 4" et PD1 pour "Programmed Cell Death 1") ayant ouvert cette nouvelle voie dans l'immunothérapie anti-cancer. En effet et pour être activé, le lymphocyte T a obligatoirement besoin de recevoir deux signaux (fig 3A) :

*Un signal spécifique d'activation provenant de la reconnaissance par le TCR ("T cell receptor") spécifique du peptide antigénique couplé à la molécule HLA.

*Un signal non spécifique dit de co-activation délivré par l'interaction de CD28 à la surface du lymphocyte T avec une molécule d'adhésion leucocytaire de la famille B7 (B7.1 = CD80 ou B7.2 = CD86) à la surface de la cellule qui présente l'Ag.

Ce deuxième signal de co-activation est crucial pour enclencher la prolifération et la maturation du lymphocyte T activé et permettre le développement d'une réponse immunitaire spécifique efficace.

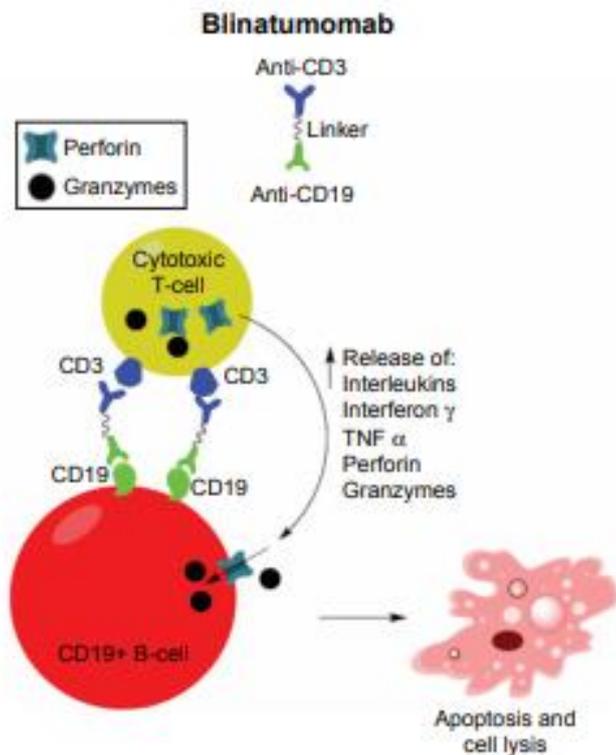


Fig 2: Mécanisme d'action d'un Ac bispécifiques (exemple: Anti-CD19-CD3)

Cet Ac bi-spécifique se lie sélectivement au CD19 exprimé à la surface des lymphocytes B (sains et malins) et au CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T. Ceci aboutit à l'activation des lymphocytes T, la libération d'enzymes protéolytiques et la lyse des lymphocytes B ciblés.

Le système immunitaire étant un système finement régulé, lorsque la réponse immunitaire se trouve être inefficace, qu'elle se prolonge un peu trop sans parvenir à éliminer l'Ag "agresseur", les lymphocytes T activés vont faire baisser le niveau d'expression de molécules CD28 à leur surface et les remplacer par des molécules CTLA-4. Ces dernières ayant une bien plus forte affinité pour les molécules de costimulation B7 vont pouvoir fixer/interagir en priorité avec ces molécules exprimées à la surface des cellules présentatrices de l'Ag ; or et contrairement à CD28, cette interaction CTLA4-B7 délivre un signal inhibiteur au lymphocyte T avec arrêt de l'activation, de la prolifération voire même anergie.

De même, PD1 est un récepteur inhibiteur exprimé à la surface des lymphocytes T activés qui trouve son expression augmentée en cas de stimulation répétée avec une réponse immunitaire qui ne parvient pas à éliminer l'Ag, comme c'est le cas dans les cancers et les infections chroniques.

CTLA-4 et PD1 délivrent ainsi des signaux inhibiteurs qui, en freinant et contrôlant la réponse immunitaire, contribuent à la protection contre les maladies auto-immunes et les lésions et dommages tissulaires immuno-induits.

Cependant, CTLA-4 inhibe aussi la réponse anti-tumorale et maintient les lymphocytes T helper et cytotoxiques infiltrant la tumeur ("tumour infiltrating lymphocytes" ou TIL) dans un état "figé". D'autre part, les cellules tumorales expriment à leur surface les ligands de PD1, PD-L1 et PD-L2, dont l'interaction avec PD1 à la surface du lymphocyte T se traduit par l'inhibition de son activité voire sa destruction et mort par apoptose suite à l'activation du programme de mort cellulaire. Ceci explique l'état de léthargie du système immunitaire et son incapacité à éliminer la tumeur.

Allison et Honjo ont eu l'idée ingénieuse d'aller bloquer la molécule CTLA4 (Allison) exprimée à la surface des lymphocytes T infiltrant la tumeur ou bien la voie PD1/PD-L1 (Honjo) par des Ac monoclonaux (anti-CTLA4, anti-PD1 ou anti PD-L1-1) afin de lever l'inhibition des lymphocytes T induite par la tumeur. Le succès de leurs essais cliniques chez l'homme a ouvert une nouvelle voie prometteuse dans l'immunothérapie des cancers et fut récompensé par le prix Nobel de médecine en 2018.

2. Transfert adoptif de cellules :

2.1. Transfert adoptif de lymphocytes T infiltrant les tumeurs ou TIL

Le transfert adoptif ou immunothérapie adoptive a été initié par Rosenberg en 2002 et consistait à prélever des lymphocytes T infiltrant les tumeurs ou TIL ("Tumor Infiltrating Lymphocytes"), les stimuler in vitro pour les réinjecter au patient une fois bien revigorés. Ces lymphocytes ayant infiltré la tumeur doivent avoir été activés pour reconnaître d'une façon spécifique les cellules tumorales.

Certaines contraintes limitent l'utilisation des TILs autologues (du patient lui-même) (difficulté d'accessibilité aux tumeurs profondes, épuisement ("exhaustion") des TILs et durée de vie courte après réinjection au patient...).

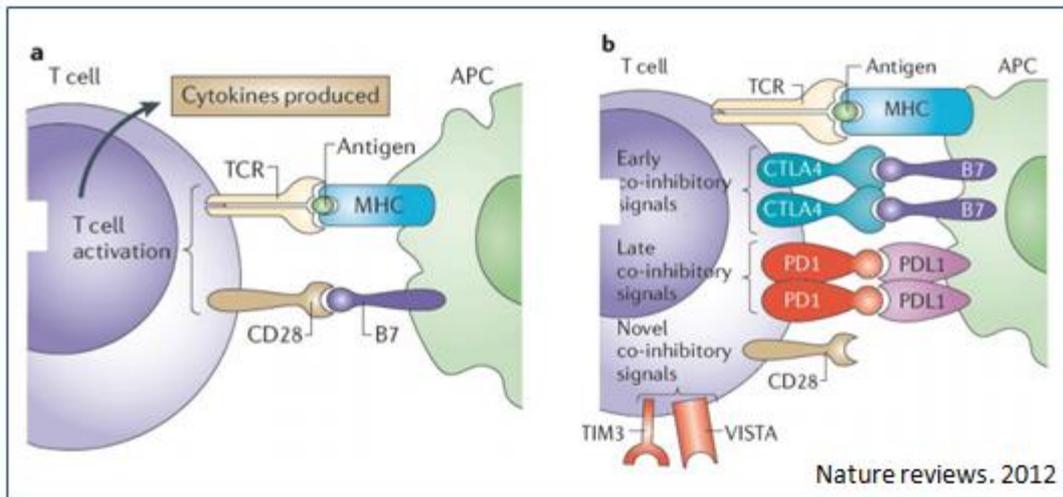


Fig 3: Les interactions entre un lymphocyte T et une cellule présentatrice d'antigène aboutissant à l'activation (a) et à l'inhibition (b) des lymphocytes T

(a) : Pour être activé, le lymphocyte T a besoin de deux signaux :

- Le 1^{er} signal spécifique d'activation: TCR-peptide antigénique couplé à la molécule HLA à la surface de la cellule qui présente l'antigène.
- Le 2^{ème} signal non spécifique de co-activation: CD28 (lymphocyte T) - B7 (CD80/CD86) à la surface de la cellule qui présente l'antigène.

(b): Lorsque la réponse immunitaire se prolonge sans parvenir à éliminer l'antigène, les molécules CTLA4 à la surface des lymphocytes T se lient aux molécules de costimulation B7 à la surface des cellules présentatrices d'antigène avec une plus forte affinité que les molécules CD28. De même, l'expression des molécules PD1 à la surface des lymphocytes T augmente, ces molécules lient leurs ligands PD-L1.

Les interactions CTLA4-B7 et PD1-PD-L1 délivrent des signaux inhibiteurs au lymphocyte T avec arrêt de l'activation et de la prolifération.

2.2. Transfert adoptif de lymphocytes T reprogrammés

Le transfert adoptif de lymphocytes T reprogrammés est une stratégie qui consiste à modifier génétiquement des lymphocytes du patient afin d'optimiser la réponse thérapeutique contre la tumeur. Ceci combine thérapie génique et thérapie cellulaire.

a. TCR transgénique

Contrairement aux TILs, le principe des TCR transgéniques consiste à utiliser des lymphocytes T du sang périphérique (donc faciles à prélever), et à intégrer dans ces lymphocytes un gène codant pour un TCR capable de reconnaître d'une façon spécifique un Ag tumoral. Une des limitations de cette méthode est que le TCR choisi doit être

compatible avec l'haplotype HLA du malade pour pouvoir reconnaître l'Ag tumoral présenté avec l'une ou l'autre de ses molécules HLA.

b. Chimeric Antigen Receptor ou CAR-Tcell

Le principe consiste à transférer des lymphocytes T du sang périphérique modifiés pour exprimer un récepteur antigénique chimérique ("Chimeric Antigen Receptor" ou CAR) qui combine la spécificité d'un Ac dans sa partie extra-cellulaire et les voies de signalisation intracellulaire d'un complexe TCR-CD3 dans sa portion intracellulaire.

Ces cellules ont l'avantage de lier l'Ag tumoral avec une forte affinité (liaison Ag-Ac) et de ne pas être HLA restreintes. La méthode CAR-Tcells peut ainsi être appliquée à de larges populations de patients de groupes tissulaires différents.

Actuellement, les CAR-Tcells anti-CD-19 sont validées pour le traitement des leucémies aigues lymphoblastiques B et des lymphomes diffus à grandes cellules B réfractaires ou en rechute.

Le principe du CAR est en cours d'essai pour les cellules NK (« CAR-NKcell »).

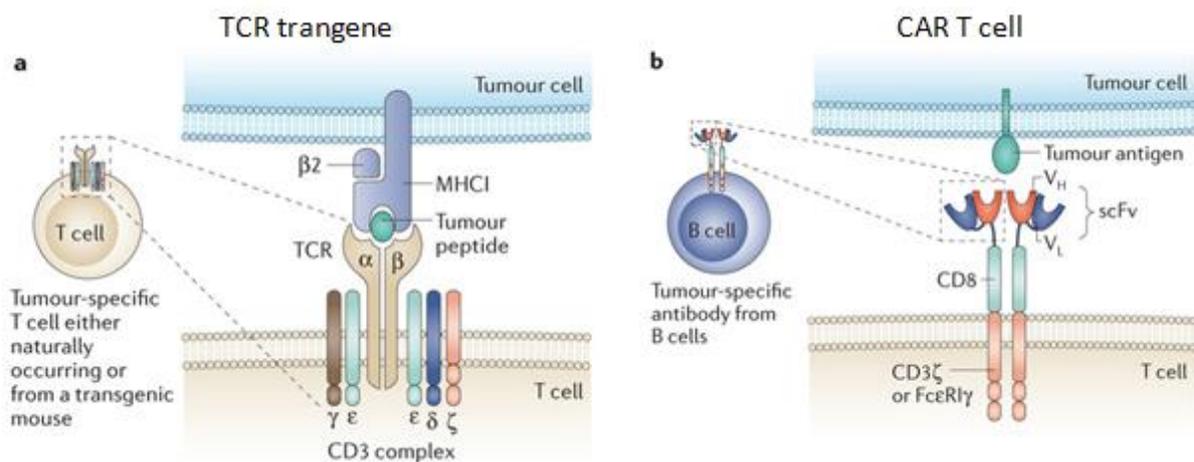


Fig 4: Lymphocytes T modifiés génétiquement :

- (a) TCR transgénique
- (b) cellule CAR-T